



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: **Weisheng Tian et al.** )  
Serial No. **10/561,164** ) Group Art Unit: **To be assigned**  
Filing Date: **December 16, 2005** ) Examiner: **To be assigned**  
For: **A CLEAN TECHNOLOGY OF** ) Customer No.  
**PRODUCING 16-DEHYDRO-** ) **26694**  
**PREGNENOLONE AND ITS** )  
**ANALOGS** )  
Atty. Docket No. **37137-226289** )  
)

ATENT TRADEMARK OFFICE

April 10, 2006

## **SUBMISSION OF CERTIFIED PRIORITY DOCUMENT**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Siri:

Applicants submit herewith certified copy of the Priority Application No.

03141641.1 filed on July 16, 2003 in China, from which the subject application claims priority under 35 U.S.C. § 119.

No fee is believed to be due. Should any fee be required, please charge the same to Deposit Account No. 22-0261 and notify Applicants' attorney.

Respectfully submitted,

Date: April 10, 2006

Manni Li (Reg. No. 57,400)  
Venable LLP  
P.O. Box 34385  
Washington, D.C. 20043-9998  
Tel.: (202)-344-4000  
Telefax: (202)-344-8300

Doc. No. 740356

**BEST AVAILABLE COPY**



IFW

PTO/SB/17 (12-04v2)

Approved for use through 7/31/2006. OMB 0651-0032

U.S. Patent and Trademark Office; U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no person are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Effective on 12/08/2004.

Fees pursuant to the Consolidated Appropriations Act, 2005 (H.R. 4818).

## FEE TRANSMITTAL For FY 2006

Applicant claims small entity status. See 37 CFR 1.27

**TOTAL AMOUNT OF PAYMENT** (\$ 0.00)

### Complete if Known

|                      |                   |
|----------------------|-------------------|
| Application Number   | 10/561,164        |
| Filing Date          | December 16, 2005 |
| First Named Inventor | Weisheng Tian     |
| Examiner Name        | To be assigned    |
| Art Unit             | To be assigned    |
| Attorney Docket No.  | 37137-226289      |

### METHOD OF PAYMENT (check all that apply)

Check  Credit Card  Money Order  None  Other (please identify): \_\_\_\_\_

Deposit Account Deposit Account Number: 22-0261 Deposit Account Name: Venable LLP

For the above-identified deposit account, the Director is hereby authorized to: (check all that apply)

Charge fee(s) indicated below  Charge fee(s) indicated below, except for the filing fee  
 Charge any additional fee(s) or underpayment of fee(s) under 37 CFR 1.16 and 1.17  Credit any overpayments

### FEE CALCULATION (All the fees below are due upon filing or may be subject to a surcharge.)

#### 1. BASIC FILING, SEARCH, AND EXAMINATION FEES

| Application Type | FILING FEES |                       | SEARCH FEES |                       | EXAMINATION FEES |                       | Fees Paid (\$) |
|------------------|-------------|-----------------------|-------------|-----------------------|------------------|-----------------------|----------------|
|                  | Fee (\$)    | Small Entity Fee (\$) | Fee (\$)    | Small Entity Fee (\$) | Fee (\$)         | Small Entity Fee (\$) |                |
| Utility          | 300         | 150                   | 500         | 250                   | 200              | 100                   |                |
| Design           | 200         | 100                   | 100         | 50                    | 130              | 65                    |                |
| Plant            | 200         | 100                   | 300         | 150                   | 160              | 80                    |                |
| Reissue          | 300         | 150                   | 500         | 250                   | 600              | 300                   |                |
| Provisional      | 200         | 100                   | 0           | 0                     | 0                | 0                     |                |

#### 2. EXCESS CLAIM FEES

##### Fee Description

Each claim over 20 (including Reissues)

Small Entity  
Fee (\$)

Fee (\$)

50 25

Each independent claim over 3 (including Reissues)

200 100

Multiple dependent claims

360 180

| Total Claims | Extra Claims | Fee (\$) | Fee Paid (\$) |
|--------------|--------------|----------|---------------|
| - 20 or HP   | x            | =        |               |

##### Multiple Dependent Claims

Fee (\$)

Fee Paid (\$)

HP = highest number of total claims paid for, if greater than 20.

| Indep. Claims | Extra Claims | Fee (\$) | Fee Paid (\$) |
|---------------|--------------|----------|---------------|
| - 3 or HP     | x            | =        |               |

HP = highest number of total claims paid for, if greater than 3.

#### 3. APPLICATION SIZE FEE

If the specification and drawings exceed 100 sheets of paper (excluding electronically filed sequence or computer listings under 37 CFR 1.52(e)), the application size fee due is \$250 (\$125 for small entity) for each additional 50 sheets or fraction thereof. See 35 U.S.C. 41(a)(1)(G) and 37 CFR 1.16(s).

| Total Sheets | Extra Sheets | Number of each additional 50 or fraction thereof | Fee (\$) | Fee Paid (\$) |
|--------------|--------------|--|----------|---------------|
| - 100 =      | /50          | (round up to a whole number) x                   | =        |               |

#### 4. OTHER FEE(S)

Non-English Specification, \$130 fee (no small entity discount)

Other (e.g., late filing surcharge): \_\_\_\_\_

Fees Paid (\$)

| SUBMITTED BY      |                 |
|-------------------|-----------------|
| Signature         | <i>Manni Li</i> |
| Name (Print/Type) | Manni Li        |

This collection of information is required by 37 CFR 1.136. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 30 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete the form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

If you need assistance in completing the form, call 1-800-PTO-9199 and select option 2.



# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申请日: 2003.07.16  
申请号: 03141641.1  
类别: 发明  
发明名称: 16 - 脱氢孕烯醇酮及其同类物的生产方法

申请人: 中国科学院上海有机化学研究所

发明设计人: 田伟生、刘闪闪、邱丙开、吴秀静

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

中华人民共和国  
国家知识产权局局长

何力普

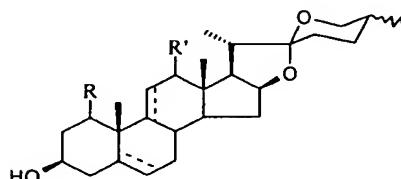
2006年3月2日

## 权利要求书

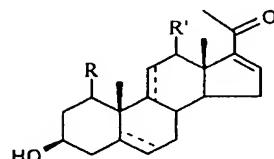
1. 一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是在有机溶剂中和

0—80℃下，裂解甾体皂甙元所得不经纯化的假甾体皂甙元在金属催化剂和酸存在下与双氧水反应 30 分钟—24 小时，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.0—4.0 :0.001—1 :0—1，产物未经分离(二氯甲烷等氯代溶剂除外)加碱回流 0.5—2 小时获得 16-脱氢孕烯酮醇或其同类物和 3R(或 S)一甲基—4—羟基—戊酸盐，

所述甾体皂甙元结构如下结构式如下所示：



所述 16-脱氢孕烯酮醇及其类似物结构式如下所示：



上述二结构式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6)或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5α-H 或 5β-H,

所述金属催化剂是钨酸酐、钨酸盐、钒酸、钒酸盐、乙酰丙酮钒、钼酸酐、钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸或杂多酸盐；

所述的酸是包括乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸或间苯二甲酸苯磺酸或对甲基苯磺酸在内的有机酸以及包括在内的磺酸以及包括硫酸、磷酸、亚磷酸在内的无机酸；

所述的极性溶剂是包括二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、乙酸、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N, N—二甲基甲酰胺、丙酮、丁酮、乙腈、乙酸乙酯或乙酸在内

的质子或非质子有机溶剂；

所述的碱是包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钠或碳酸氢钾在一价金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

2，如一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述甾体皂甙元是薯蓣皂甙元、剑麻皂甙元、知母皂甙元或蕃麻皂甙元。

3，如一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述的假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.5-2.5 :0.005-0.02: 0.

4，如一种 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述的产物加水析出 16-脱氢孕烯酮醇或其同类物、水层酸化，用有机溶剂提取获得 3R (或 S) - 甲基- $\delta$ -戊内酯。

# 说 明 书

## 16-脱氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术

### 技术领域

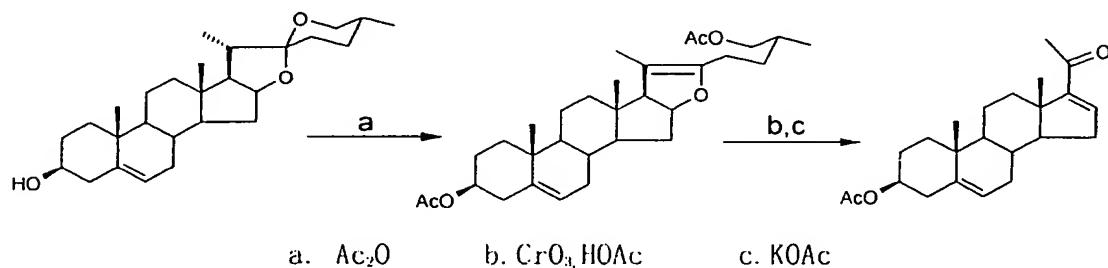
本发明涉及一种降解甾体皂甙元成为 16-脱氢孕烯醇酮及其同类产品的方法。

### 背景技术

16-脱氢孕烯醇酮 ( $3\beta$ -羟基-孕甾-5(6), 16(17)-二烯-20-酮) 是商品 16-脱氢孕烯酮醇乙酸酯 (工业部门称为“双烯”) 的水解产物。其同类物有:  $3\beta$ -羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 $3\beta$ -羟基- $5\beta$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 $3\beta$ ,  $12\beta$ -二羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 $3\beta$ ,  $12\alpha$ -二羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 $3\beta$ -羟基- $5\alpha$ -孕甾-12, 20-二酮等。

16-脱氢孕烯酮醇乙酸酯和  $3\beta$ -羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯是甾体激素药物的重要中间体。前者在我国的生产量在千吨以上, 后者我国的生产能力在数百吨。

目前生产 16-脱氢孕烯酮醇乙酸酯和  $3\beta$ -羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯技术的基础仍为美国化学家 Marker 在上世纪四十年代发明的甾体皂甙元降解方法 (Marker: *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62 3350; 1941, 63 774; 1947, 69 2167)。即在乙酸酐和乙酸中, 加压, 高温 (200°C 以上) 裂解甾体皂甙元成为相应的假甾体皂甙元, 再经铬酐氧化和消除反应给出相应的 16-脱氢孕烯酮醇。三步总得率大约为 60%。以薯蓣皂甙元为例, 反应式如下:



此降解方法虽然经不断改进 (Micovic I. V. *Synthesis*, 1990, 591), 但仍旧未能

改变其缺点。即，未能革除降解过程的铬酐氧化反应，也就是说：甾体皂甙元降解过程中的环境污染问题仍未能解决。为此，田伟生等从 1991 年以来展开了对甾体皂甙元资源合理利用的研究。

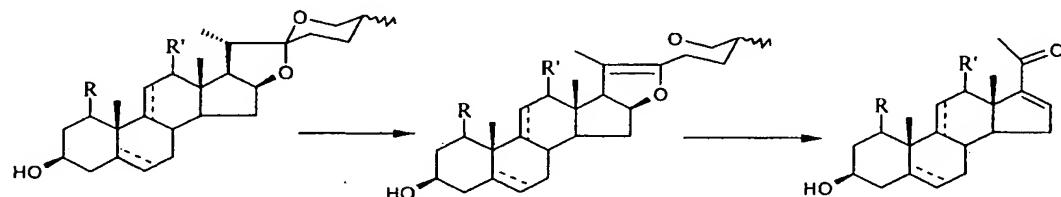
本发明是田伟生等人之前发明专利（田伟生等：中国专利，专利号：96116304. 6；中国专利，申请号：00127974. 2；中国专利，申请号：01113196. 9 等）的延续。

### 发明内容

本发明的目是提供一种降解甾体皂甙元成为 16-脱氢孕烯醇酮及其同类产品的办法。

本发明设计以甾体皂甙元为起始原料，经裂解所得假甾体皂甙元不经纯化处理，直接采用金属催化的双氧水氧化、消除和水解反应给出 16-脱氢孕烯酮醇及其同类物。3-甲基- $\delta$ -戊内酯是此发明方法的另一产品。

本发明方法是在有机溶剂中，在有或无金属催化剂存在下，用双氧水代替铬酐氧化用现有技术裂解所获得的假甾体皂甙元，再经消除和水解反应直接给出 16-脱氢孕烯酮醇及其同类物和 3R（或 S）-甲基- $\delta$ -戊内酯。如：



该方法具体操作步骤如下：

首先参照现生产方法高压裂解甾体皂甙元成为假甾体皂甙元。然后进行假甾体皂甙元的氧化、消除和水解反应即得 16-脱氢孕烯酮醇及其同类物和 3R（或 S）-甲基- $\delta$ -戊内酯。

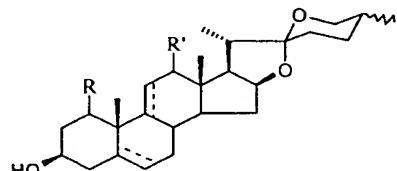
本发明方法不同于发明人的前一发明专利（田伟生等：CN：01113196. 9），即裂解甾体皂甙元所得假甾体皂甙元不需纯化，直接进行下一步的堆“一锅煮”的氧化、消除和水解反应。前一发明专利中所述反应产物是 16-脱氢孕烯酮醇乙酸酯，本发明方法直接给出 16-脱氢孕烯酮醇。

裂解所获假甾体皂甙元粗品未经纯化溶解在有机溶剂中，加入双氧水、金属催化剂和酸，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比为 1:1.0—4.0:0.001—1:0—1，推荐为 1:1.5—2.5:0.005—0.02:0。反应在 0—80℃ 进行，反应时间 10 分钟—24 小时。色谱跟踪反应至原料反应完全。加碱继续回流 0.1—1 小时使未消除水解反应未完全的 16—酯基—20—酮全部转化成为 16—脱氢孕烯酮醇或其同类物和 3R (或 S) — 甲基—4—羟基—戊酸盐。减压除去部分有机溶剂，加水析出 16—脱氢孕烯酮醇或其同类物。水层酸化，用有机溶剂提取获得 3R (或 S) — 甲基—8—戊内酯。

所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物；

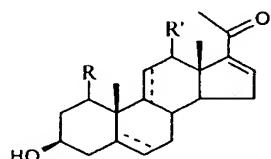
所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物；

所述甾体皂甙元结构如下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 $\alpha$ -H 或 5 $\beta$ -H。

所述 16-脱氢孕烯酮醇及其类似物结构下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5α-H 或 5β-H。

所述金属催化剂包括：钨酸酐、钨酸盐、钒酸、钒酸盐、乙酰丙酮钒、钼酸酐、

钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸、杂多酸盐等。

所述的酸包括：乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸等羧酸；苯磺酸、对甲基苯磺酸等磺酸；硫酸、磷酸、亚磷酸等无机酸。

所述极性溶剂包括：二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、环己酮、乙酸乙酯、乙酸等质子或非质子有机溶剂；

碱包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂，碳酸钠，碳酸钾，碳酸锂，碳酸铯，碳酸氢钠，碳酸氢钾等在内的金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

本发明技术已经在百克以上规模进行了反复验证，此技术从根本上提高了甾体皂甙元的利用度，消除了原生产技术存在的金属铬化合物的环境污染问题，而且提高产品收率，更加适合生产需要。

#### 具体实施方式

通过下述实施例将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

#### 实施例 1

氧化降解知母皂甙元成为  $3\beta$ -羟基- $5\beta$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮和  $3S$ -甲基- $\delta$ -戊内酯：

10 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 3.3 毫克  $Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$  (0.01mmol)，5 毫升双氧水 (30%  $H_2O_2$ )，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，溶解在 50 毫升乙醇中，加 5% 氢氧化锂回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 6.3 克  $3\beta$ -羟基- $5\beta$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 84%。m.p. 186-8°C，氢核磁共振谱 (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ ： 6.61 (dd,  $J=1.3Hz$ , 1H, 16-H), 3.5 (m, 1H, 3-H), 2.26 (s, 3H,  $CH_3CO-$ , 21-H), 0.84 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %)： 316 (M $^+$ ), 301 (M $^+$ - $CH_3$ ), 283 (M $^+$ - $CH_3$ - $H_2O$ ), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 2.1 克  $3S$ -甲基- $\delta$ -戊内酯，收率 80%。[ $\alpha$ ] $^{20}_D$  -13° (c 0.8,  $CHCl_3$ )，红外光谱 ( $\nu$ )： 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040  $cm^{-1}$ 。氢核磁共振谱 (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ ： 0.96 (d, 3H,  $J=6.6Hz$ ), 1.88-2.06 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 1H),

3.83-3.90 (m, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H)。质谱 (m/z, %) : 115 (M'+1), 114 (M'), 109, 56, 42。

### 实施例 2

氧化降解知母皂甙元成为  $3\beta$ -羟基- $5\beta$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮和  $3S$ -甲基- $\delta$ -戊内酯：

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇，加 23 毫克  $W_0_3$  (0.1mmol)，10 克间苯二甲酸，50 毫升双氧水 (30% $H_2O$ )，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 66 克  $3\beta$ -羟基- $5\beta$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 88%。水层酸化后提取得 22 克  $3S$ -甲基- $\delta$ -戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 1。

### 实施例 3

氧化降解知母皂甙元成为  $3\beta$ -羟基- $5\beta$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮和  $3S$ -甲基- $\delta$ -戊内酯：

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇，加 23 毫克  $W_0_3$  (0.1mmol)，1 克对甲基苯磺酸，50 毫升双氧水 (30% $H_2O$ )，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 60 克  $3\beta$ -羟基- $5\beta$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 80%。水层酸化后提取得 22 克  $3S$ -甲基- $\delta$ -戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 1。

### 实施例 4

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和  $3R$ -甲基- $\delta$ -戊内酯：

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 20 毫克  $(NH_4)_2MoO_4$  (0.1mmol)，5 克苯甲酸，50 毫升双氧水 (30% $H_2O$ )，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，溶解在 500 毫升环己酮中，加 5% 氢氧化铯乙醇中回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 64 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 84%。m. p. 168 — 70°C 氢核磁共振谱 (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  : 6.72 (dd,  $J=1.3Hz$ ,

1H, 16-H), 5.38(d, J=4Hz, 1H, 6-H), 2.26(s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-, 21-H), 0.85(s, 3H, 18-H), 0.88(s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 314(M<sup>+</sup>), 299(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 281(M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O), 253, 239, 229, 203, 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 22 克 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯, 收率 80%。B. p. 83-89°C/15mmHg,  $[\alpha]^{20}_D + 13.6^\circ$  (c 0.9 CHCl<sub>3</sub>), 红外光谱 (ν): 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040 cm<sup>-1</sup>。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96(d, 3H, J=6.6Hz), 1.88-2.06(m, 2H), 1.43-1.56(m, 1H), 3.83-3.90(m, 1H), 4.23-4.29(m, 1H)。质谱 (m/z, %): 115(M<sup>+</sup>+1), 114(M<sup>+</sup>), 109, 56, 42。

### 实施例 5

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升, 182 毫克 (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>[P(Mo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>)] · 6H<sub>2</sub>O (杂多酸, 磷钼酸铵, 0.1mmol), 50 毫升双氧水 (30%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 72 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 95%。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 3。

### 实施例 6

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升, 3.48 克乙酰丙酮钒, 50 毫升双氧水 (30%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 71 克 16-脱氢孕烯酮醇。收率 93%。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 3。

### 实施例 7

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-脱氢孕烯酮醇和 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯:

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 50 毫升二氯甲烷, 18 毫克 (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>[P(Mo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>)] · 6H<sub>2</sub>O (杂多酸, 磷钼酸铵,

0.1mmol), 5毫升双氧水(30%H<sub>2</sub>O), 搅拌反应2小时。加碳酸钾继续反应2小时, 浓缩, 加水, 过滤获得72克16-脱氢孕烯酮醇。收率95%。水层酸化后提取得24克3R-甲基- $\delta$ -戊内酯, 收率88%。波谱数据同实施例3。

#### 实施例8

氧化降解薯蓣皂甙元成为16-脱氢孕烯酮醇和3R-甲基- $\delta$ -戊内酯:

100克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应1小时, 减压除去溶剂, 加入500毫升叔丁醇, 23mg WO<sub>3</sub> (0.1mmol), 2毫升磷酸, 50毫升双氧水(30%H<sub>2</sub>O), 在油浴中回流搅拌反应2小时。加氢氧化钾继续回流2小时, 浓缩, 加水, 过滤获得70克16-脱氢孕烯酮醇。收率92%。水层酸化后提取得23克3R-甲基- $\delta$ -丁内酯, 收率84%。波谱数据同实施例3。

#### 实施例9

氧化降解剑麻皂甙元成为3 $\beta$ -羟基-5 $\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮和3R-甲基- $\delta$ -戊内酯:

100克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应1小时, 减压除去溶剂, 加入500毫升丁醇, 200毫克Na<sub>3</sub>[P(W<sub>12</sub>O<sub>40</sub>)], 50毫升双氧水(30%H<sub>2</sub>O), 在80°C油浴中搅拌反应2小时。加氢氧化钠继续回流2小时, 浓缩, 加水, 过滤获得70克3 $\beta$ -羟基-5 $\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率92%。m.p. 207-9°C,  $[\alpha]^{20}_D + 51^\circ$  (c 0.9 CHCl<sub>3</sub>), 氢核磁共振谱(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 6.59 (dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 3.45 (m, 1H, 3-H), 2.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-, 21-H), 0.83 (s, 3H, 18-H), 0.89 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱(m/z, %): 316(M'), 301(M'-CH<sub>3</sub>), 283(M'-CH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得21克3R-甲基- $\delta$ -戊内酯, 收率80%。数据同实施例3。

#### 实施例10

氧化降解剑麻皂甙元成为3 $\beta$ -羟基-5 $\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮和3R-甲基- $\delta$ -戊内酯:

10克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应1小时, 减压除去溶

剂, 加入 50 毫升二甲基甲酰胺, 48mg Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O (0.2mmol), 0.1 毫升硫酸, 5 毫升双氧水 (30%H<sub>2</sub>O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 6.8 克 3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 90%。波谱数据同实施例 6。水层酸化后提取得 23 克 3R-甲基-δ-戊内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 3。

### 实施例 11

氧化降解剑麻皂甙元成为 3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3R-甲基-δ-戊内酯:

100 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 加入 186mg H<sub>7</sub>[ (PMo<sub>2</sub>O<sub>7</sub>)<sub>6</sub> ] · xH<sub>2</sub>O (0.1mmol), 50 毫升双氧水 (30%H<sub>2</sub>O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物, 在 500 毫升 5% 氢氧化钾乙醇中回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮 65 克。收率 86%。波谱数据同实施例 6。水层酸化后提取得 22 克 3R-甲基-δ-戊内酯, 收率 81%。波谱数据同实施例 3。

### 实施例 12

氧化降解洛柯皂甙元成为 3β, 12β-二羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3S-甲基-δ-戊内酯:

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 500 毫升丁醇, 30 毫克 V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0.2mmol), 1 毫升亚磷酸, 50 毫升双氧水 (30%H<sub>2</sub>O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 70 克 3β, 12β-二羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 91%。m. p. 203-205°C,  $[\alpha]_D^{25} = +2.0$  (c=1.00), 红外光谱 (ν): 1645, 1580 cm<sup>-1</sup>, 氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.90 (m, 1H, 16-H), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-, 21-H), 0.87 (s, 3H, 18-H), 0.82 (s, 3 H, 19-H)。水层酸化后提取得 23 克 3R-甲基-δ-戊内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 3。

## 实施例 13

氧化降解洛柯皂甙元成为  $3\beta, 12\beta$ -二羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3-甲基- $\delta$ -戊内酯：

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 50 毫升二甲亚砜，24 毫克  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.1mmol)，1 毫升磷酸，5 毫升双氧水 (30% $\text{H}_2\text{O}_2$ )，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 7.2 克  $3\beta, 12\beta$ -二羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 10。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 3。

## 实施例 14

氧化降解洛柯皂甙元成为  $3\beta, 12\beta$ -二羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 3-甲基- $\delta$ -戊内酯：

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 50 毫升二甲亚砜，24 毫克  $\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0.1mmol)，1 克丁酸，5 毫升双氧水 (30% $\text{H}_2\text{O}_2$ )，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 7.2 克  $3\beta, 12\beta$ -二羟基- $5\alpha$ -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 10。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- $\delta$ -戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 3。